

## 博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名                      安   藤                      太   基  
横浜市立大学   大学院医学研究科   幹細胞免疫制御内科学

### 審   査   員

主   査	横浜市立大学大学院医学研究科 分子内分泌・糖尿病内科学教授	寺内   康夫
副   査	横浜市立大学   臨床統計学教授	山中   竹春
副   査	横浜市立大学附属病院   輸血細胞治療部准教授	上條   亜紀

**Body mass index is a prognostic factor in adult patients with acute myeloid leukemia**

『Body mass index は成人急性骨髄性白血病患者  
の予後因子となる』

急性骨髄性白血病 (Acute myeloid leukemia : AML) は分化・成熟能が障害された幼若骨髄系細胞のクローナルな自律性増殖をする多様性に富む血液腫瘍であり増加傾向である。正常な造血機能が阻害され、適切な治療がなされなければ短期間で致死となる重篤な疾患である。多段階で蓄積される遺伝子変異や染色体核型の変化によって AML は発症・進展すると考えられ、診断と予後予測に最も重要な因子として遺伝子変異や染色体異常が病型分類やリスク層別化の因子として重要である。治療は、治癒を目指した化学療法を基本として寛解導入療法や地固め療法を行う。再発難治や化学療法抵抗性を示す AML に対しては、適応に応じて造血幹細胞移植が施行される。

全ての化学療法の投与量計算には実体重を用いており、様々な因子が診断時体重には影響していると注目した。Body mass index (BMI) は、身長と体重を用いて簡易に体型を測ることができる指標であり、肥満者の分類として広く用いられている。本研究では、診断時 Body mass index (BMI) の AML の予後に与える影響を検討した。

2000 年 1 月から 2015 年 3 月まで間で横浜市立大学の血液内科関連施設でダウノルビシン・イダルビシンにシタラビンを組み合わせた標準化学療法を受けた 369 症例の成人の新規 AML 患者を解析対象とした。急性前骨髄球性白血病 (Acute promyelocytic leukemia : APL) と診断された症例は除外し、化学療法の実投与量で 20% 以上の減量を受けた症例も除外とした。BMI は個人の身長と体重を用いて計算される値で、体重を身長の 2 乗で除したものである ( $\text{kg/m}^2$ )。世界保健機関 (World Health Organization : WHO) より肥満分類が示されており、本研究では以下のように各 BMI 群を 2 群に分けた。NW を低体重 (BMI <18.5) と標準体重 (BMI, 18.5–24.9)、OW を過体重 (BMI, 25.0–29.9) と肥満者 (BMI  $\geq$  30.0) と定義した。治療反応性の評価として、完全寛解率 (Complete remission rate : CR)、寛解導入不応率 (Primary induction failure rate : PIF) を調査した。治療毒性として、有害事象率 (Adverse event rate : AER)、早期死亡の発生とその原因を調査し、生存解析を行った。結果は、男性 221 名、女性 148 名。年齢は 15 歳から 77 歳まで、年齢中央値は 49 歳であった。BMI 分類では、NW 268 名 (43 名が低体重、225 名が標準体重)、OW 101 名 (83 名が過体重、18 名が肥満) に分けられた。全体で、BMI は 11.9 から 39 までであり、BMI の中央値は 22.4 であった。患者背景では、年齢、性別、Performance status (PS)、染色体異常によるリスク分類や併存疾患 (糖尿病、高血圧症、虚血性心疾患) において、2

群間では有意差を認めなかった。治療成績では、292 名 (79.1%) で CR が得られ、64 名 (17.3%) は PIF であった。また、11 名 (2.98%) は早期死亡 (治療開始後 30 日以内の死亡) であった。第一寛解からの初回再発は、139 名 (37.6%) であった。また、治療開始後の死亡は、139 名 (37.7%) で確認された。2 群の間では、CR 率に統計学的な有意差が認められた (NW vs. OW, 76.5% vs. 86.1%,  $P=0.045$ )。全ての早期死亡のイベント発生は NW 群で認められ、統計学的に有意差を認めた (NW vs. OW, 2.98% vs. 0%,  $P=0.042$ )。早期死亡の原因は、感染症が 6 名、脳出血が 3 名、および肺胞出血が 2 名であった。症例の観察期間は 1 ヶ月から 176 ヶ月で、観察期間の中央値は 42 ヶ月間であった。3 年間の全生存率は、OW 群で有意に優れていた (NW vs. OW, 50% vs. 62%,  $P=0.012$ )。多変量解析の結果により、WHO 分類で高 BMI に分類される群は、生存に関する予後良好な因子として抽出された (HR 0.62, 95% CI 0.42–0.92,  $P=0.017$ )。

以上のように、本研究は AML 診断時の高 BMI が CR 率で優れた成績を示し、有害事象の発生では有意差は無いことを示した。また、結果として高 BMI 群は OS で優位であることが明らかとなった。以上の研究内容の説明に続いて、中間審査以降に申請者の行った本研究から派生した内容の発表を示され、その内容に審査員から以下のコメント・質問があり、それに対する回答があった。

まず、山中副査から以下のようなコメント・質問がなされた。

- ・高 BMI の治療成績や生存成績が良い事には様々な要因が関連する事、移植等の生存に関連する因子について解析を深めてみてはどうか、と中間審査でコメントした件について派生した研究が広い分野でなされた点に以下の追加コメントをする。

- ・多変量解析の項目数に対して適当か否かは症例数ではなく、イベントの数で評価すべきではないか。また、症例の約半数で移植を行っているが、2 群間で移植までの期間に差が認められたか。また、生着不全の発症には移植時体重では関連があったのか。

それに対し、申請者は以下のように回答をされた。

- ・Sub 解析として移植をセンサーにした解析や各体重群で比した解析を行っている。結果には本研究と大差無かった。また同様に、生着不全の発症について移植時体重では有意差は認めなかった。興味深い点として派生した研究を行い、結果は、診断から移植までの体重変化と好中球生着までの日数について反比例の相関が認められた。好中球生着と感染症治療には重要な関連があり、移植時の体重低下群で重症感染症の死因が多かった内容を説明すると考える。

また、続けて以下のように山中副査より質問があった。

- ・NW 群と OW 群で寛解導入療法のレジメンに偏りが出ているが、レジメンを含めた多変量解析はしていないのか。また、他の造血器腫瘍に対する BMI の影響はどうか。

- ・先行研究との比較を乗せた方がいいのではないかと、また、抗がん剤投与量で除いた症例群での BMI の影響は検討したか。

上記の質問に対する申請者の回答は以下のようであった。

- ・先行研究は様々な報告があるが、悪性リンパ腫 (ML), 急性リンパ球性白血病 (ALL) に関しては生存、完全寛解率は OW 群が良いというコンセンサスが得られてきている。AML

では 1990 年代に 3 件程の Mass study があり、近年で SWOG からの報告では、完全寛解率で OW 群に優性が認められたが、OS では差がつかなかった。本研究の発表から、翌年(2016 年)には日本成人白血病治療共同研究グループ(JALSG)から、本研究と同様に OS でも統計学的な差が認められたと報告されている。抗がん剤投与量で除いた症例を含んでの解析について、全体の診療情報調査の段階で、減量を受けた症例では身長、体重等のデータ記載が比較的少なかった。全体の解析でも概ね同様の内容であった。

また、上條副査から以下のようなコメント・質問がなされた。

- ・今後、初回治療終了後などに筋肉量測定などがいるようになるかもしれない。その他の造血器腫瘍などへの同様の検討は、単に生存期間の延長や短縮についてだけでなく、日常生活動作(ADL)を保った治療の検討等、多岐にわたる内容で検討できるのではないかと。今後の検討課題としてはどうか。

前述の内容を踏まえ、今後の展望として申請者は以下の内容を話された。

担癌患者は今後も増加することが予想される。化学療法と、ADL・PS や栄養状態の臨床的意義について検討することが望まれると考える。血液検査によるバイオマーカーや画像的評価等で多角的に栄養評価を行い、血液疾患について、予後との関連を解明する事は興味深いと考える。

また、AML 以外の造血器腫瘍(若しくは他の固形腫瘍等)も同様の検討が可能かと考える。前向き臨床研究を行う事は測定に関するバイアスや疾患バイアスの調整に繋がり、臨床的な意義があると考え。加えて、生活の質を評価した臨床研究が近年注目されている。費用対効果分析について、生活の質(質調整生存年: Quality adjusted life year: QALY)の評価と治療内容との関連を検討することで、医療経済について知見を深めたいと考えると抱負を述べられた。

最後に、寺内主査から以下のようなコメント・質問がなされた。

- ・早期死亡が認められたのは NW 群であったが、詳細は低体重群と標準体重群のどちらが多い等はどうか。また、その結果は既報と同様か。

- ・体重減少で治療成績に差が出るのであれば栄養管理をどうコントロールしていくか、経管栄養や IVH を考慮するのか本人の経口摂取に任せるのか、今後は前向き介入試験が有用ではないか。

これに対し、申請者は以下のように回答した。早期死亡の発症には、どちらの群も統計学的な差はなかった。既報では、有害事象の詳細について検討はされておらず、出血については不明だが、感染の発症は低体重群でリスクが高いと報告されている。また、今後の抱負では、前向き臨床研究や栄養・筋肉等の体構成について介入試験を計画する等の内容を強調され返答された。

その他にもいくつかの質疑応答が交わされたが、いずれも的確な回答がなされた。以上から、本研究は、AML 診断時の高 BMI が CR 率で優れた成績を示し、有害事象の発生では有意差は無いことを明らかにしたものであり、博士(医学)の学位に値するものと判定された。